

文献調査結果のまとめ（平成28年4月～平成28年9月）

- 1 問題指摘文献（20文献）
1-1 品質（7文献）
1-1-1 論文（4文献）

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QL1	ローリングボール タック試験法を用 いたケトプロフェ ンテープ剤の先発 薬と後発薬の粘着 力比較	日本病院薬剤師会 雑誌 52(5)513- 517 植松 卓也（順天 堂大学医学部附属 静岡病院薬剤科） 他	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> ・ケトプロフェンテープ剤の先発薬と後発薬の粘着力をローリングボールタック試験法により測定し、並びに使用感の違いも官能的に評価した。 ・その結果、10時間貼付後の粘着力は、各社間で差が見られ、先発薬の粘着力が最も強く、帝国>東和>ケミファ>持田>日医工の順であった。また、ケミファ、持田、日医工に関しては標準偏差が大きく、ばらつきが大きい結果となった。久光をコントロールとして多重比較すると、東和、ケミファ、持田、日医工において有意な差が認められた(各 $p \leq 0.0001$)。 ・各テープ剤を一定時間貼付後の使用感に関する官能的評価の結果、粘着性では久光の平均スコアが最も高く、その次に帝国のスコアが高かった。後発薬の中には、貼付中に部分的な剥がれが確認される製剤が多数みられた。 	○それぞれの製剤においては、承認規格等により有効期間を通じて、一定の粘着性が担保されている。通常、当該文献に規定されているような、10時間貼付し剥離した後の粘着力については評価していないが、通常の使用においては、品質上問題はないと考える。
QL2	タムスロシン塩酸 塩口腔内崩壊錠 0.1mgの製剤品質 および服用性の臨 床の評価	ジェネリック研究 10(1)27-34 丁野 純男（北海 道薬科大学薬学部 薬剤学分野）他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・タムスロシン塩酸塩 OD 錠 0.1mg の先発品及び後発品 4 種の臨床使用における製剤品質を評価するため、PTP 押し出し強度、硬度及び摩損度を測定するとともに溶出試験を実施した。 ・PTP 押し出し強度、硬度及び摩損度では先発品及び後発品の間にほとんど差がなかった。 ・溶出試験の結果、溶出挙動は銘柄によって異なり、120 分時点の銘柄間での溶出率の差が最大で 35%であった。 ・溶出挙動が大きく異なるもの同士の銘柄変更の際には、薬効への影響はもちろんのこと、血中濃度の立ち上がり起因する起立性低血圧などの副作用発現の観点からも注意が必要と考えられる。 	<p>○当該文献では、それぞれの製剤の溶出挙動が異なることが述べられているが、$n=4$ とサンプル数が少なく、試験結果にバラツキがみられる。このバラツキが製剤間の差として出たものと推定される。</p> <p>○後発医薬品各社の製品においては承認規格等により、溶出挙動を適切に管理しており、有効期間を通じて品質上問題ない製品が市場に供給されている。</p> <p>○該当会社の主な意見は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・毎ロットについて、規定された溶出試験の試験条件に則り判定基準を満たしている。本文献の内容は、製造販売承認書に定められている判定基準とは異なる 120 分値で考察されており、120 分値のみの結果をもってヒトの生物学的同等性を議論することは妥当でないと考える。 ・本文献にて実施されたロットを含むこれまでに出荷した全ロットの規格試験結果を確認したところ、すべて

					規格（30分溶出率10～40%、60分溶出率35～65%、240分溶出率75%以上）に適合しており、30分及び60分時点で高い溶出率を示すロットはなかった。 ・溶出規格は第1液及び第2液それぞれ毎分50回転で試験を行うことが規定されており、指摘のあった当該ロットは規格に適合している。本文献の溶出試験は毎分100回転の条件下、溶出試験第2液で実施され、パドル回転数が異なっている。
QL3	先発・後発輸液製剤の物理化学的性質に関する検討（第1報）	医薬品相互作用研究 39(3)135-144 武井佐和子（東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター）他	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> ・輸液製剤を先発医薬品から後発医薬品へ切り替える際に、薬剤師がリスクマネジメントの観点から考えるべき事項を明らかにすることを目的とした。 ・輸液製剤の先発品、後発品各製剤の不溶性微粒子数、滴定酸度、pH、浸透圧の試験を実施した。 ・不溶性微粒子試験の結果、リンゲル液「オーツカ」、リンゲル液「フソー」群間で統計学的有意差（粒子径1.3以上5µm未満：p<0.01、粒子径5.0以上10.0µm未満：p<0.05）をもってリンゲル液「フソー」群に不溶性微粒子が多く認められた。 ・滴定酸度試験の結果、5%ブドウ糖加乳酸Na加リンゲル液、酢酸Na加リンゲル液、5%ソルビトール加リンゲル液、5%マルトース加乳酸Na加リンゲル液において製剤間で統計学的有意差が認められた。これらの差は添加剤中の酸の影響によるものと考えられる。 ・pH、浸透圧の試験結果においても製剤間で統計学的有意差をもって差が認められる製剤があった。 	<p>○当該文献では、個々の試験結果の評価よりむしろ、情報提供の必要性を述べているものと考えられる。5µm未満の不溶性微粒子等日局の規格に規定されていないものについては評価していないものの、pH、浸透圧比については、添付文書等でその管理幅を記載しており、問題ないものとする。</p> <p>○該当会社の主な意見は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・日局収載の微粒子・pH・浸透圧試験はいずれのメーカーもクリアしていることから、品質への問題を指摘しているとは考えにくい。 ・不溶性微粒子数は日本薬局方の規格に、pH及び浸透圧は製造販売承認書の規格に適合した製品を出荷している。 ・温度や経年の影響による可能性が考えられるが、本文献では不溶性微粒子形状の評価がなされておらず、明確な要因を特定することは困難と考える。
QL4	胃粘膜傷害モデルラットにおけるレバミピド製剤の評価—治療学的同等性の検討—	YAKUGAKU ZASSHI 136(4)677-684 阿部 謙朗（高知大学医学部附属病院薬剤部）他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> ・レバミピドの先発品（R群）及び安定供給が可能であった後発品2製剤（A群、B群）について製剤学的特徴を評価するとともに、NSAIDs 惹起胃粘膜傷害モデルラットを作製し、その薬理効果について評価し、治療学的同等性の検討を行った。 ・その結果、硬度は先発品、後発品A、Bそれぞれ、132.30±6.51N、125.00±7.31N、83.40±5.46Nであり、先発品と後発品Bの間で差が認められた。 ・胃粘膜障害面積はR群、A群、B群で有意な差は 	<p>○この内容は、第17回検討会（H28.9）のQA1で検討した内容を著者が論文化したものであり、評価済みである。</p> <p>○第17回検討会の協会の評価と対応は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・著者に、今回試験を実施した後発医薬品A、Bのそれぞれの会社名、販売名、試験方法・結果の詳細などについて照会したが、回答は得られなかった。 ・後発品Bの硬度が先発品より有意に低値を示したとのことであるが、そのことにより有効性に影響があるとは考えにくい。 ・発表者は「今後、後発品選定の際には、治療学的同等性も考慮し

			<p>認められなかったが、胃粘膜量は、A群はR群に比べ有意に低値を示した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 各種抗酸化酵素量の測定結果において、B群の血漿中 Glutathion peroxidase 量はR群と比べ有意に低値を示した。 胃粘膜傷害面積、胃粘膜量、抗酸化酵素量、過酸化脂質量を用いた多変量解析による主成分分析では、R群とA、B群には若干の乖離が認められた。 	<p>た選択が必要である。」と結論付けているが、次の点から治療学的同等性を評価したものとは考えがたい。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 治療学的同等性の検討モデルとして NSAIDs 惹起胃粘膜傷害ラットを用い、被験製剤を 0.5%CMC に懸濁して投与していることから、承認用法ではない粉碎投与による効果を先発製剤と比較検討したものである。 ② 治療学的同等性の評価として、Control 群とレバミピド群間の胃粘膜損傷面積、胃粘膜量、抗酸化酵素量及び過酸化脂質量の差異についてコメントがあるが、レバミピド群内の先発-後発製剤間の差異についてはコメントが無い。 ③ 血漿中の Glutathion peroxidase (Gpx) にレバミピド先発-後発品間に有意な差が認められたとしているが、副次的な変化である Gpx の増加がレバミピドの薬効を反映したものとは考えにくい。 <p>・なお、後発品各社はヒトにおける生物学的同等性試験により先発品との同等性を確認し、製造販売承認を取得していることから、ラットでの粉碎投与における本報告をもって、レバミピド後発品の臨床的な有効性に疑義が生じるものではないと考える。</p>
--	--	--	---	---

1-1-2 学会報告 (3 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QA1	徐放性バルプロ酸製剤の後発品から先発品への切り替えに伴う血中濃度の変動に対する要因分析	第 69 回国立病院総合医学会 森岡 悠紀 (NH O 北海道がんセンター薬剤部) 他	2015.10	<ul style="list-style-type: none"> バルプロ酸ナトリウムの先発品と後発品の薬物速度論的パラメータ及び溶出挙動を比較した。 それぞれのインタビューフォームからパラメータの算出により、後発品は先発品と比較して AUC 及び消失速度定数は一致するものの Cmax や吸収速度定数が高値となった。 また、溶出試験において、両剤の含有量は一致したものの、後発品のほうが先発品の約 1.2 倍の溶出率で推移する結果となった。 	<ul style="list-style-type: none"> ○著者に詳細を照会したが、回答は得られなかった。 ○当該文献では、インタビューフォームの薬物動態のデータを比較しているが、試験対照群、試験条件等が異なるので、比較して論じることは適当でないと考え。 ○全ての後発品はヒトにおける生物学的同等性試験により先発品との同等性を確認していることから、問題ないと考え。 ○第 7 回検討会 (H23.9) において、バルプロ酸ナトリウム徐放錠の溶出試験の結果、全ての後発品で先発品との類似性が確認されたことが報告済みである。
QA2	徐放性バルプロ酸製剤の後発品から先発品への切り替えに伴う血中濃度の変動に対する要因分析	日本薬学会第 136 年会 森岡 悠紀 (国立病院機構北海道がんセンター薬剤部) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> バルプロ酸ナトリウムの後発品 A・B 及び先発品の薬物速度論的パラメータと溶出挙動を比較しその差がトラフ値にどれほど影響を与えるか検討した。 その結果、後発品 A・B 及び先発品において、AUC 及び消失速度定数はほぼ同値であったが、 	<ul style="list-style-type: none"> ○QA1 の内容と同じ内容の学会報告と思われる。

				Cmax や吸収速度定数に差が見られ、後発品 A、先発品、後発品 B の順に吸収速度が低下する傾向にあった。また、溶出試験において、3 剤の含有量は一致したものの、後発品 A・B の方が先発品よりも早く溶出する傾向が見られた。	
QA3	ジフルプレドナート含有軟膏剤の先発品と後発品のレオロジー特性と混合操作の影響	日本薬剤学会第 31 年会 猪原 振一（神戸薬科大学製剤学研究室）他	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> ・ジフルプレドナート含有軟膏剤の先発品と後発品のレオロジー特性の違いを明らかにするため、粘度、展延性、硬さ・粘着性を試験した。 ・粘度は、スチブロン軟膏では低く、混合操作によって大きく低下したが、約 1 週間後には大部分が回復した。同時にワセリン固体の大きさに変化が観察された。 ・展延性は、サラシミツロウを含有するマイザー軟膏、スチブロン軟膏で低く、混合操作によってサイベース軟膏で低下した。 ・硬さ・粘着性は、混合操作によってモノステアリン酸グリセリンを含有するスチブロン軟膏では変化せず、ポリオキシエチレン系の界面活性剤を含有する軟膏剤では顕著に低下した。 	<p>○添加剤の違い等により、軟膏剤の粘度、展延性、硬さ、粘着性は各製品間で違いはあるものの、有効性、安全性上の問題はないと考える。</p> <p>○該当会社の主な意見は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主要基剤である白色ワセリンに加えて、有効成分の溶解性、安定性、製剤の良好な使用感等を確保するために必要最小限の添加剤のみを処方している。本製剤は、処方量の 93.5%が白色ワセリンであり、粘度、展延性や硬さ・粘着性はその特性に左右され、混合等の物理的負荷により変化することを認識した上で、現行のグレードを採用している。 ・展延性及び粘度の測定値は先発医薬品と大きく異なるものではない。ワセリンは有効成分を含まなくても混合操作によってチクソトロピー（時間経過による粘度の変化）を示す。弊社の本剤及びその他の軟膏剤について、これまでに混合によるチクソトロピーに関する医療機関からの苦情は 1 件もない。

1-2 臨床 (13 文献)

1-2-1 論文 (5 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CL1	先発品と後発品薬物の添加物の違い、注意すべき点	日本医師会雑誌 145(S1)337-341 渡邊 直人（東京アレルギー呼吸器疾患研究所）	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・我が国の喘息予防・管理ガイドラインにおいて、食用黄色 4 号（タートラジン）、パラオキシ安息香酸エステル類（パラベン）、亜硫酸塩、安息香酸ナトリウムはアスピリン喘息(AIA)発作を誘発する添加物として警告している。 ・調査したところ、エピナスチン塩酸塩の後発品 22 品目中 1 品目に安息香酸ナトリウムと香料を含有している。 ・アンブロキシソール塩酸塩については、先発品シロップ剤、後発品を含めた 6 品目すべてに安息香酸ないしパラベンが含まれている。小児用ドライシロップ剤については、4 品目中 3 品目に安息香酸 	<p>○同著者による同趣旨の文献について、H23.2 第 6 回（エピナスチン）、H24.9 第 9 回（アンブロキシソール）、H26.3 第 12 回（フルチカゾン）検討会において検討を行っている。</p> <p>○添加剤の問題は、ジェネリック医薬品に限らず、医薬品全体としての検討・対応が必要と考えられる。</p>

				<p>ナトリウムを含有している。</p> <ul style="list-style-type: none"> フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻薬の後発品 16 品目中 3 品目にパラベンが含まれている。 AIA の発作治療薬としてリン酸エステル型のステロイド点滴治療が推奨されているが、デカドロンにはパラベンと亜硫酸水素ナトリウムが含まれているため、オルガドロンかりンデロンがより安全と考える。後発品を使用するなら、デキサートは亜硫酸水素ナトリウムが含まれているので、ソルコートがより安全と考えられる。 	
CL2	DMARDs (イグ ラチモドを中心 に)	日本臨床 74(6)948-954 伊藤 聡 (新潟県 立リウマチセンタ ーリウマチ科) 他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> タクロリムスのジェネリック使用の 224 例 (男 56 例、女 168 例) を検討。ジェネリック切替で疾患活動性の悪化は認められず、むしろやや改善していた。ジェネリックにして価格が安くなった分、増量をして血中濃度が上昇し、活動性が改善した症例がある一方、切替えにより全身の痛みが出た、関節痛が悪化したという症例を数例経験。 ブシラミンをジェネリックに変更直後、おならのような臭いがするという患者に遭遇するようになった。また、ジェネリックに変更したとたんに蛋白尿が出現した症例も経験。 入院中にメトトレキサートとアダリムマブを同時使用し経過良好で退院。その後、発熱、CRP 上昇。関節腫脹や関節痛悪化はなく、MMP3 正常。外来で処方サラゾスルファピリジンジェネリックに切り替えたことがわかり、先発に戻したところ、解熱し炎症も改善。 	<p>○著者に照会したところ、該当社が判明した。 ○該当のジェネリック医薬品企業の見解は次のとおり。</p> <p>(タクロリムス) この症例は第 17 回検討会 (H28.9) で報告された CL4 と同じ内容。当該症例の詳細が H29.1.20 発行の雑誌「リウマチ科」に掲載されたので、内容を確認した。当社製品使用後に発生した副作用 3 例はいずれも社として情報入手済みで、既知の副作用であること、重篤を示唆する情報の記載がないこと、弊社製品投与中止後に回復していること、の 3 点より社内集積症例としている。</p> <p>(ブシラミン) 当該製品は既に製造販売を終了している (22 年度末薬価基準から削除)。記録を確認した結果、当該情報は弊社が収集した有害事象情報に含まれていない。なお、蛋白尿は添付文書記載の副作用である。</p> <p>(サラゾスルファピリジン) 未知の副作用 (CRP 増加、血沈亢進、寒気) について 2001 年 7 月販売開始以降、本症例以外 1 例も入手していない。副作用発現時に入手していた副作用 (CRP 増加、血沈亢進、寒気、食欲がない) 及び今回文献にて新たに入手した副作用 (発熱) について以下の通り対応した。 ・ CRP 増加、血沈亢進、寒気 (未知・非重篤) ⇒当局へ定期報告済み。 ・ 食欲がない、発熱 (既知・非重篤) ⇒社内集積。</p>

CL3	先発医薬品と後発医薬品の安全性評価を目的としたコホート研究のレビュー	ジェネリック研究 10(1)14-26 廣田 光恵 (山形大学大学院医学系研究科医薬品医療機器評価学講座) 他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・2007年9月から2013年3月にJAPICの医薬品情報データベースから先発医薬品投与群と後発医薬品投与群の間で有害事象等の発生頻度を比較した研究報告 26 報(論文 9 報、学会報告 17 報)を抽出しその内容について検討した。 ・後発医薬品は安全性の面で先発医薬品に劣るとする報告が 11 報(論文 1 報、学会報告 10 報)、先発医薬品と後発医薬品とで安全性に差を認めないとする報告が 13 報(論文 7 報、学会報告 6 報)、先発医薬品は安全性の面で後発品に劣るとした報告が 2 報 (論文 1 報、学会報告 1 報) であった。 ・我が国で報告されている先発医薬品と後発医薬品を比較した研究報告は、探索的な目的で、評価項目や症例数の設定及び患者背景の比較等において十分な検討が行われず実施されているため、先発医薬品と後発医薬品の安全性は、一律に比較できないと考えられた。 	<ul style="list-style-type: none"> ○本論文で取り上げられた個々の論文、学会報告については、これまでの「ジェネリック医薬品品質検討会」において評価、検討を行ったものである。 ○また、個々の文献を総合して、ジェネリック医薬品に係る問題について新たに提起しているものではないと考える。
CL4	Mycophenolate mofetil (MMF)の後発薬変更により著しく血中濃度が低下した 2 症例	移植 51(2,3)228-230 平野 一 (大阪医科大学泌尿器科) 他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の後発薬変更により 4 症例中 2 症例に著しく血中濃度が上昇しなかった症例を経験した。 ・症例 1 : 19 歳女性。平成 26 年に母親から血液型不適合生体腎移植を施行。移植日より MMF 後発薬に変更。POD (術後日数) 24 に呼吸苦、倦怠感及び軽度の発熱を認め、Cr 1.22mg/dl と上昇。POD16 の MMF 血中濃度は測定感度以下であったため、POD26 より MMF 先発薬に変更し、POD30 MMF 血中濃度は 2.4 μg/ml と上昇。POD42 に施行した腎生検でボーダーラインの細胞性拒絶反応の所見を認め、後発薬使用による MMF 血中濃度低下が急性拒絶反応の原因と示唆された。 ・症例 2 : 8 歳男児。平成 24 年に父親をドナーとした血液型不適合生体腎移植を施行。平成 26 年 9 月初旬に中耳炎罹患し抗生剤投与を受けたが下痢が持続。全身管理目的で入院。入院に伴い、MMF 先発薬から後発薬に変更。入院前の先発薬投与時の trough 値は 3.4 μg/ml であったが、後発薬変更後 1 週間目の trough 値は 0.6 μg/ml と低値であったため、後発薬より先発薬に再度変更 	<ul style="list-style-type: none"> ○著者に各症例において使用されたジェネリック医薬品の会社名を照会したが、回答は得られなかった。 ○納入実績から特定し得た該当会社の見解は以下のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ・症例 1 は詳細情報を入手済みで、文献の内容と差はなかった。症例 2 は、詳細調査を試みたが、医師からは調査困難との回答であった。 ・移植直後の MMF の血中濃度維持においては、患者状態を考慮しながら注意深くモニタリングする必要がある、また移植後は患者状態も複雑な要因が影響していることが考えられることから、本文のみをもって後発薬変更により血中濃度が低下したと判断することは困難と考える。今後も引き続き留意し、情報を収集する。

				した。2週間後には3.7 μ g/mlと元のレベルに上昇した。	
CL5	抗リウマチ薬の院外薬局におけるジェネリック医薬品への移行状況	臨床リウマチ28(2)130-134 佐藤 正夫 (松波総合病院リウマチセンター) 他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・外来通院中の関節リウマチ患者で抗リウマチ薬を処方している200名を対象に、院外薬局での後発医薬品への変更率、後発医薬品への変更後の効果減弱や有害事象の発現状況を検討した。 ・院外薬局で処方薬が変更されてから発現したと考えられる事象として、効果減弱が4例、有害事象が5例。 ・効果減弱は、リウマトレックスからの変更2例、リマチルからの変更1例、アザスルファンからの変更1例。 ・有害事象は、リウマトレックスから後発品への変更後の痒み(2例)、円形脱毛(1例)。 <p>他に、後発のメトレートから他の後発に変更後の痒み(1例)、胆嚢炎(1例)があった。</p>	<p>○該当会社に照会したところ、以下の見解が得られた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・(メトキサレート後発品企業1) 医療機関との面談がかなわず、詳細情報を入手していない。効果減弱については、薬効評価の内容が不明であり、本文献の症例以外に他施設からの報告も受けておらず、考察は困難である。かゆみも脱毛も先発品の添付文書に記載されており、当社品に限ったものではない。漠然とした脱毛ではなく「円形脱毛症」は、添加物によって起きることは考えにくく、本剤以外の原因による可能性が高いと考える。 ・(メトキサレート後発品企業2) 調査のための著者面会は不可であった。「痒み」は「既知・非重篤の副作用」と判断し、当局への副作用症例報告は不要と判断した。後発品との因果関係は否定できないと考えられ、今後とも情報の集積を継続する。 ・(ブシラミン後発品企業) 先発製剤リマチルから弊社製品への変更により効果減弱が認められた1症例につき医療機関医師の協力が得られず詳細調査を行い得なかった。1999年から17年間の販売実績において22症例の副作用・有害事象情報を収集しているが、効果減弱・欠如を示す症例は皆無である。今後とも注視してまいりたい。

1-2-2 学会報告 (8文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CA1	タクロリムスジェネリックの有効性について—ジェネリックの有効性についての疑義—	第60回日本リウマチ学会学術集会 今井 俊一 (総合病院南生協病院 関節リウマチセンター) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> ・著者施設にてタクロリムスオリジナル(Pro)を2015年までに183例に使用。6ヶ月継続投与可能であった124症例のうちジェネリック(Tac)変更に至った26症例中効果減弱と判断された16例を対象にTacの有効性について検討した。 ・その結果、患者VAS、CRP値(C反応性蛋白)、ESR値(赤血球沈降速度)、タクロリムス・トラフ値、MMP-3(マトリックスメタロプロティナ 	<p>○著者に、効果減弱と判断した16例の詳細を照会したところ、投与したジェネリック医薬品の会社も判明。当該会社の見解は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各症例の投与量、測定頻度・タイミング等不明であり、ジェネリックのトラフ値の低下、効果の減弱を判定し難いこと、CRP値・ESR値は変更前後で有意差がないことなど、現状では判断できない部分が多い。

				<p>ーゼ3) 値、RF (リウマチ因子) 値の各項目で変更前2ヶ月と変更後2ヶ月で悪化傾向が認められた。また、患者VAS、タクロリムス・トラフ値、MMP-3値で有意差をもって悪化が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> Pro2.5mg ないし 3mg などの高用量使用症例の Tac への変更には症状の悪化が危惧される。 	<ul style="list-style-type: none"> 症状の悪化に関しては、変更前の2月と1月のトラフ値の変動が影響した可能性が示唆されるが、そうでない症例もあり、原因について結論できないと考える。 詳細な情報が得られていないため、各症例について報告医師への詳細調査を実施し、検討を行う。
CA2	当院におけるミコフェノール酸モフェチル(MMF)後発品の使用経験	第49回日本臨床腎移植学会 平野 一 (大阪医科大学腎泌尿器外科) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> 当院でミコフェノール酸モフェチル(MMF)の先発薬から後発薬へと変更せざるを得なかった5症例中2症例で血中濃度が上昇しなかった症例を経験した。うち1症例は濃度上昇しないための拒絶反応が発症した可能性が示唆された。 いずれの症例も血中濃度が不安定であったため、以降の使用は中止している。 先発薬から後発薬への変更においては、効果や吸収に差がある可能性があり、頻回の血中濃度モニタリングを行うなど十分な注意が必要である。 	○CL4の内容と同じ内容の学会報告と思われる。
CA3	抗菌薬を含む各種後発医薬品の生物学的同等性試験で得られた標準剤の薬物動態パラメータの比較	日本薬学会第136年会 丹羽 俊朗 (就実大学薬学部) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> 3種ニューキノロン系抗菌薬、2種セフェム系抗菌薬及び1種ペニシリン系抗菌薬を含む8種医薬品の後発品のインタビューフォーム及び添付文書に記載されている標準剤の最高血中濃度到達時間、血中濃度-時間曲線下面積、消失半減期を調査・解析した。 調査した医薬品のうち、1992年に後発品が上市されたエチゾラムでは、服用錠剤数が試験間で異なっており、Cmax 及び AUC_{0-24h} と服薬錠剤数の相関性を解析したところ、相関曲線より大きく乖離した試験が散見され、試験間で最大5倍の差が認められた。 また、2006年、2009年に後発品が上市されたオフロキサシン、レボフロキサシンでは、平均 Cmax 及び AUC_{0-24h} は試験間で最大1.6倍以上の差があり、AUC_{0-24h} と Cmax の間に良好な相関性が認められた。 	○インタビューフォームの薬物動態のデータを比較した発表である。試験対照群、試験条件等が異なるので、比較して論じることは適当でないと考えられる。

CA4	経口抗菌薬の後発医薬品の生物学的同等性試験における標準製剤の薬物動態パラメータの比較	第 64 回日本化学療法学会総会 丹羽 俊朗 (就実大学薬学部)	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> ・オフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、セファクロル、セフジニル及びアモキシシリンの後発品のインタビューフォームなどに記載されている標準製剤の最高血中濃度到達時間、血中濃度-時間曲線下面積、消失半減期を調査、解析した。 ・オフロキサシン、レボフロキサシン、セファクロルでは、平均 Cmax 及び AUC は試験間で最大 1.6 倍以上の差があり、AUC と Cmax の間に良好な相関性が認められた。 ・ジプロフロキサシン、セフジニル及びアモキシシリンでは試験間の差は小さかった。 ・これらの試験より得られた先発品の薬物動態パラメータを用いて PK/PD の予測などを行うことが可能であるが、抗菌薬によっては注意が必要である場合があることが示唆された。 	<p>○CA3 の内容からエチゾラムに係る内容を除いたものと考えられる。</p> <p>○インタビューフォームの薬物動態のデータを比較した発表である。試験対照群、試験条件等が異なるので、比較して論じることは適当でないと考ええる。</p>
CA5	先発医薬品フサンと後発医薬品コアヒビター使用時における CHDF-lifetime の比較検討	第 26 回日本臨床工学会および平成 28 年度日本臨床工学技士会総会 今泉 力也 (東京女子医科大学東医療センター臨床工学部) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> ・先発医薬品フサンと後発医薬品コアヒビター使用時の CHDF (持続血液透析濾過) 施行時における lifetime を後ろ向きに検討した。 ・コアヒビター群における lifetime (mean±sd) は 20.18±19.2hr、フサン群は 28.36±17.5hr (p=0.054) と差は見られなかったが、短縮傾向にあった。 ・ナファモスタットメシル酸塩の平均使用量、TMP (膜間圧)、PT/INR (プロトロンビン時間国際標準比)、APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間)、FDP (フィブリン・フィブリノゲン分解産物)、Fib (フィブリノゲン) 値に差は見られず、今回の検討に影響はないと考えられる。 ・lifetime が短縮傾向にあった要因は明確でないため、症例数を追加し、他の項目の検討も行い、今後も検討が必要である。 	<p>○著者に詳細を照会したが、回答は得られなかった。</p> <p>○該当のジェネリック医薬品会社の見解は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一般的に透析膜の lifetime への影響因子には、抗凝固剤の種類、CHDF 施行条件、透析膜材質がある。今回の報告では、コアヒビター群は短期間 (1 ヶ月) での 17 例に対してフサン群は長期間 (2.5 年) での 71 症例であり、その期間に複数の仕様の異なる透析膜が使用された可能性があるが、報告内容からは明らかでない。 ・本報告をもって、透析膜 lifetime 短縮傾向とコアヒビターに関連があるとは断定できないと考えるが、引き続き関連の情報には注目してまいりたい。
CA6	Cisplatin-induced hyponatremia: comparison between brand-name and generic formulation	第 14 回日本臨床腫瘍学会学術集会 越智 宣昭 (川崎医科大学総合内科学 4) 他	2016.7	<ul style="list-style-type: none"> ・シスプラチンを用いて化学療法を施行された患者 79 症例 (先発品使用群 53 例、後発品使用群 26 例) を対象に 2 コース目までに生じた毒性を評価した。 ・治療後の血清クレアチニン値は両群ともに上昇したものの 2 群間での差は認められなかった。多変 	<p>○この内容は第 15 回検討会(H27.9)の CL2、第 16 回検討会(H28.3)の CA6 と同じ内容の学会報告と考えられる。</p> <p>【第 15 回検討会における CL2 に関する記載内容】</p> <p>・著者に使用した後発品を照会したところ会社名が判明した。また著者より短時間hydration施行理由について、以下の回答が得</p>

	シスプラチンによる低ナトリウム血症－先発品と後発品の比較－			<p>量解析の結果、後発品の使用が低ナトリウム血症の出現に有意に影響を与えていた（オッズ比: 5.661、95%信頼区間:1.403-22.839; p=0.015）。</p>	<p>られた。(GE薬協にて趣旨を変えず簡略化) “シスプラチンは長時間の点滴が必要である等、外来化学療法などでは使用しづらい薬ととらえられている。海外ではより少量の水分分荷で投与可能であることが報告され、米国では減量補液量短時間hydrationによる投与法の標準化の動きがある。我々も日本人対象の短時間 hydrationによる投与法の検討を行い、日常臨床で一般的に使用している。”</p> <ul style="list-style-type: none"> ・当該後発医薬品の会社に見解を照会したところ、以下の回答が得られた。 <p>『・報告者が所属する施設の患者を対象としたレトロスペクティブな検討であり、実施施設が先発薬群と後発薬群で異なっており、患者背景に大きな隔たりはないものの、本剤の投与量に違いがみられ、全くの同一背景であるとは言い難い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、hydrationを実施することや時間・量等が承認事項(用法・用量)で定められているが、著者が行った短時間hydrationでは、在宅で1日あたり1リットル以上の飲水を行うことと推察され本検討には重要な因子である飲水が、確実に実施されたかについては言及されていない。 ・また、著者は先発と後発の添加物、不純物の違いについて考察で言及している。しかし、本剤の添加物については第6回(H23.2)、第7回(H23.9)の本医薬品品質情報検討会において検討され、添加物は同一であることが示されている。また不純物についても、前記検討会で、先発2品目後発4品目の実際の純度試験結果が示され、製剤間で不純物量に大きな差は認められていない。 ・今後さらに短時間hydrationでの本剤の安全性の知見を集積し、これらの事象の発現について注視してまいります。』
CA7	パクリタキセルおよびカルボプラチンの後発医薬品への変更と血管障害との関連	第58回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 若菜 公雄(東京医科歯科大学産婦人科) 他	2016.6	<ul style="list-style-type: none"> ・2013.1.1から2015.9.30までに当院外来化学療法センターでパクリタキセル及びカルボプラチン併用療法を施行した82症例341件を対象とし、血管障害(血管外漏出、静脈炎、閉塞)の頻度を後方視的に検討した。 ・なお、2015.1から両剤とも後発品に変更。 ・その結果、血管障害発症件数は、先発医薬品群で16件(6.9%)、後発医薬品群で37件(34.3%)、オッズ比8.33(95%CI:4.31-16.1、p<0.001)と有意に後発医薬品群で多く認められた。 ・症例数が少なく、未確認交絡因子や環境バイアスが影響している可能性もあることは言うまでもないが、後発医薬品による血管障害増加のリスクについて前向きに検討し、評価する必要があると考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○著者に後発医薬品群に発症した血管障害事例の内訳や詳細、投与したジェネリック医薬品の会社名などを照会したが、回答は得られなかった。 ○副作用情報の収集方法、重症度など不明な点も多く、得られている情報からは断定的なことは言えないと考えるが、引き続き関連の情報には注目してまいります。

CA8	生物学的同等性試験結果に基づく後発医薬品選定への一提案	日本薬学会第136年会 木村 朋貴（かけづか薬局）他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・濃度依存型の抗菌薬であるレボフロキサシン錠（LVFX）のインタビューフォームを元に、先発品と選定した後発品3社のC_{max}及び肺炎レンサ球菌の最小発育阻止濃度(Mic₉₀: 0.78)を用いPK/PD理論の重要な指標であるC_{max}/MICについて比較検討を行った。 ・その結果、LVFX500mg錠の単回投与時、先発品：C_{max}/MIC=10.31、A社：C_{max}/MIC=12.64、B社：C_{max}/MIC=10.22、C社：C_{max}/MIC=6.10で、比較検討の結果、指標の条件を満たしていない後発品も確認できた。 	○インタビューフォームの薬物動態のデータを比較した発表である。試験対照群、試験条件等が異なるので、比較して論じることは適当でないと考ええる。
-----	-----------------------------	-------------------------------	--------	--	--

2 問題なし又は同等を認める文献等 (22 文献)

2-1 品質 (2 文献)

2-1-1 論文 (2 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
QLG1	The role of an impurity in Ceftriaxone Sodium Preparation for Injection in Determining Compatibility with Calcium-Containing Solutions	Chem. Pharm. Bull. 64(3)207-214 Mio Tange (School of Pharmaceutical Science, Mukogawa Women's University) et.al.	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> 注射用セフトリアキソン製剤はカルシウムと不溶性の微粒子を作ることが知られている。この混合禁忌性に対する注射用セフトリアキソン製剤中の不純物の役割を検討した。 オリジナルなセフトリアキソンナトリウムの製剤と6種のジェネリック製剤を用いて、主要な不純物（テトラヒドロ-2-メチル-3-チオキソ-1,2,4-トリアジン-5,6-ジオン（不純物）を添加して不溶性の微粒子の発現に対する効果を光遮蔽型粒子カウンターを利用して評価した。 非適合性は不純物の添加で完全に抑制されなかったが、塩化カルシウム溶液との混合で形成される不溶性の微粒子の数は不純物の濃度に比例して減少し、不純物の添加濃度の増加に従いカルシウムイオンの濃度は低下した。 これより注射用セフトリアキソン製剤中の低レベルの不純物の存在は本剤の混合禁忌性に貢献していることが示唆された。 	—
QLG2	本邦で承認されている医療用消化酵素製剤の消化力比較	消化と吸収 38(2)118-125 黒田 学 (天野エンザイム株式会社 岐阜研究所)	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> 医療用消化酵素製剤の先発品全種類と後発品3製剤の消化力を日局法及びFIP法で測定し、比較を行った。 それぞれの消化酵素製剤は添付文書通りの消化力を示していた。 これまでの報告では、国産消化酵素製剤の消化力はパンクレリパーゼに対して過小に見積もられていたと考えられる。国産消化酵素製剤は、パンクレリパーゼに比べて単位重量あたりの酵素活性は劣るものの、単位薬価あたりの消化力では逆に費用対効果に優れていた。 	—

2-2 臨床 (20 文献)

2-2-1 論文 (17 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CLG1	各科領域の薬物治療と生物学的同等性試験 アムバロ	診療と新薬 53(1)9-16 竹内 譲 (一般財)	2016.1	<ul style="list-style-type: none"> アムバロ配合錠「サワイ」(A)とエックスフォーJ配合錠(B)の生物学的同等性試験を「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って実施した。 	—

	配合錠「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院) 他		<ul style="list-style-type: none"> その結果、治験を終了した23例を薬物動態の評価対象とした。有害事象により中止した1例を含む24例を安全性評価対象とした。血漿中バルサルタン濃度、血漿中アムロジピン濃度は製剤間で類似した推移を示し、両製剤のAUC_∞、MRT、kel及びt_{max}に有意差は認められなかった。血漿中バルサルタン濃度より求めたAUC_t及びC_{max}の平均値の差の90%信頼区間はlog(0.88)-log(1.15)およびlog(0.87)-log(1.17)であり、いずれもlog(0.80)-log(1.25)の範囲内であった。 被験者2例に4件(AでALT上昇1例、Bで発疹、発赤、搔痒感各1例)の有害事象が認められたが、いずれも軽度で被験者の安全性に問題はないことが確認された。 	
CLG2	原著 オランザピン錠2.5mg「トーワ」、オランザピン錠5mg「トーワ」、オランザピン錠10mg「トーワ」の生物学的同等性	新薬と臨床65(4)505-520 松隈 京子 (医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> オランザピン錠2.5mg「トーワ」、オランザピン錠5mg「トーワ」及びオランザピン錠10mg「トーワ」(各ジェネリック医薬品)とジプレキサ錠2.5mg、ジプレキサ錠5mg及びジプレキサ錠10mg(各先発医薬品)との製剤間の生物学的同等性について検証した。 その結果、5mg製剤において、0-72時間までのAUC₇₂とC_{max}の対数値平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準であるlog(0.80)-log(1.25)の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 有害事象として、両製剤の全例に軽度の傾眠がみられ、標準製剤投与で上背部異常感、嘔気各1例がみられた。 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えられた。 	—
CLG3	原著 オランザピン錠2.5mg「トーワ」、オランザピン錠5mg「トーワ」、オランザピン錠10mg「トーワ」の生物学的同等性	新薬と臨床65(4)482-504 松木 俊二 (医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> RACTAB(Rapid And Comfortable Tablets)技術を用いた口腔内崩壊錠であるオランザピンOD錠2.5mg「トーワ」、オランザピンOD錠5mg「トーワ」及びオランザピンOD錠10mg「トーワ」(各ジェネリック医薬品)とジプレキサザイデイス錠2.5mg、ジプレキサザイデイス錠5mg及びジプレキサザイデイス錠10mg(各先発医薬品)との製剤間の生物学的同等性について検証した。 その結果、5mg製剤において、水なし服用試験及び水あり試験ともに0-72時間までのAUC₇₂とC_{max}の対数値平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学 	—

				<p>的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) - \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象として、軽度の傾眠(両製剤とも全例)、中等度の血圧低下(両製剤各1例)、軽度のめまい(試験薬剤1例)がみられた。 試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であり、いずれも治療学的な同等性を保証できると考えられた。 	
CLG4	フィナステリド錠 1mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床 65(4)473-480 米納 誠(医療法人相生会にしくまもと病院) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> 5α-還元酵素 II 型阻害剤であるフィナステリドを含むフィナステリド錠 1mg「サワイ」(ジェネリック医薬品)とプロペシア錠 1mg(先発医薬品)の生物学的同等性を検証した。 その結果、フィナステリド錠 1mg「サワイ」とプロペシア錠 1mg の AUCt と Cmax の対数値平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) - \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。 有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。 フィナステリド錠 1mg「サワイ」は、プロペシア錠 1mg と治療学的に同等であることが確認された。 	—
CLG5	タルチレリン OD 錠 5mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	新薬と臨床 65(4)461-471 高野 和彦(医療法人北武会美しが丘病院) 他	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモンの誘導体であるタルチレリン水和物を有効成分とする口腔内崩壊錠であるタルチレリン OD 錠 5mg「サワイ」(ジェネリック医薬品)とセレジスト OD 錠 5mg(先発医薬品)の生物学的同等性を検証した。 その結果、水あり、水なしの両条件下で、タルチレリン OD 錠 5mg「サワイ」とセレジスト OD 錠 5mg の AUCt および Cmax の対数値平均値の差の 90% 信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である $\log(0.80) - \log(1.25)$ の範囲内にあり、両製剤は生物学的に同等であると判定された。有害事象は認められず、安全性に問題はなかった。 タルチレリン OD 錠 5mg「サワイ」は、セレジスト OD 錠 5mg と治療学的に同等であることが確認された。 	—
CLG6	オランザピン OD 錠「日医工」およびオランザピン細粒 1%「日医工」の健康成人にお	診療と新薬 53(3)217-227 青木 一孝(公立大学法人横浜市立大学附属病院) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> 後発品オランザピン OD 錠「日医工」(試験製剤)と先発品ジブレキサザイデリス錠(標準製剤)、後発品オランザピン細粒 1%「日医工」と先発品ジブレキサ細粒 1%との生物学的同等性を検証した。 その結果、錠剤及び細粒の Cmax 及び AUCt の対数変 	—

	る生物学的同等性試験			<p>換値の平均値の差の90%信頼区間はいずれも同等性試験ガイドラインの判定基準を満たしていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関連が否定できなかった有害事象は水なし試験と水あり試験の錠剤の試験製剤群(計40例)で傾眠40例、消化不良1例、けん怠感1例、標準製剤群(計40例)で傾眠37例、悪心2例、不快気分1例、頭痛1例、血中プロラクチン増加1例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加1例であった。細粒は試験製剤群(計20例)で傾眠12例、標準製剤群(計20例)で傾眠8例であった。 ・オランザピンOD錠10mg「日医工」は、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を評価し、判定基準を満たした。 ・オランザピンOD錠「日医工」とプレキサザイディス錠、オランザピン細粒「日医工」とジプレキサ細粒は生物学的に同等であると考えた。 	
CLG7	セルトラリンOD錠25mg「トーフ」およびセルトラリンOD錠50mg「トーフ」の生物学的同等性	診療と新薬53(3)199-215 松隈 京子(医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品セルトラリンOD錠「トーフ」の生物学的同等性を先発品ジェイゾロフト錠を標準製剤として評価した。 ・その結果、全24例中23例が試験を完了した。水なし試験、水あり試験での両群のAUC₂₄、C_{max}は対数値の平均値の差の90%信頼区間がいずれも生物学的同等の許容域log 0.80-1.25の範囲内であり、生物学的同等性の判定基準に適合した。 ・有害事象(関連あり)は、水なし試験でセルトラリンOD錠「トーフ」群に下痢4件、ジェイゾロフト錠群に下痢4件を、水あり試験でセルトラリンOD錠「トーフ」群に下痢1件、ジェイゾロフト錠群に悪心1件を認めた。 ・セルトラリンOD錠「トーフ」25mgは、含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を評価し、判定基準を満たした。 ・セルトラリンOD錠「トーフ」とジェイゾロフト錠は生物学的に同等であると考えた。 	—
CLG8	ポリコナゾール錠50mg「トーフ」ポリコナゾール錠200mg「トーフ」	診療と新薬53(3)199-215 田中 孝典(医療法人相生会にしく	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・後発品ポリコナゾール錠200mg「トーフ」の生物学的同等性を先発品のブイフェンド錠を標準製剤として評価した。 ・その結果、全例が試験を完了し生物学的同等性評価 	—

	の生物学的同等性	まもと病院) 他		<p>パラメータの AUC_{24} 及び C_{max} について対数値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも $\log 0.80-1.25$ の範囲内であり生物学的同等性の判定基準に適合した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は、ポリコナゾール錠 200mg「トーワ」で差明を 1 例認めた。 ポリコナゾール錠 50mg「トーワ」は、含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を評価し、判定基準を満たした。 ポリコナゾール錠「トーワ」はブイフェンド錠と生物学的に同等であると考えた。 	
CLG9	オランザピン OD 錠 2.5mg「タカタ」オランザピン OD 錠 5mg「タカタ」オランザピン OD 錠「タカタ」10mg の生物学的同等性試験	診療と新薬 53(3)172-185 花田 隆造 (医療法人相生会墨田病院) 他	2016. 3	<ul style="list-style-type: none"> 後発品オランザピン OD 錠 5mg「タカタ」の生物学的同等性を先発品のジプレキサザイデイス錠を標準製剤として評価した。 その結果、後発品と先発品の溶出挙動は類似していると判定した。水あり試験、水なし試験での両群の AUC_{24}、C_{max} は、対数値の平均値の差の 90%信頼区間がいずれも生物学的同等の許容域 $\log 0.80-1.25$ の範囲内であった 有害事象は、水あり試験と水なし試験ともに、後発品群と先発品群全例で傾眠を認めた。水あり試験で後発品群に違和感 1 例、起立性低血圧を 1 例認めた。 オランザピン OD 錠 2.5mg、10mg「タカタ」は、含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、溶出試験により生物学的同等性を評価し、判定基準を満たした。 オランザピン OD 錠「タカタ」はジプレキサザイデイス錠と生物学的同等と判断した。 	—
CLG10	発熱性好中球減少症に対する cefepime の先発医薬品と後発医薬品の臨床効果	日本病院薬剤師会雑誌 52(4)409-413 今井 兼貴 (市立吹田病院薬剤部) 他	2016. 4	<ul style="list-style-type: none"> セフェピムの先発品注射用マキシピームと後発品セフェピム塩酸塩静注用「サンド」の製剤学的同等性試験を HPLC を用いて行い、FN を発症して 2010 年 4 月-2011 年 3 月に先発品、2011 年 4 月-2012 年 3 月に後発品を投与された患者を対象に、患者背景、有効性評価等を群間比較した。 その結果、HPLC にて主成分 CF と添加物 L(+)-アルギニンの 3 次元クロマトチャートと含有量の違いは認めず、先発品と後発品両剤は製剤的に同等であると評価した。 有効率は CF 先発品群 67.8%(著効 32、有効 27、やや 	—

				<p>有効8%)、後発品群60%(著効20、有効25、やや有効16%)であり両群間で有意差はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現はCF先発品群で5例(薬疹2、好酸球上昇1、下痢1、刺入部発赤1例)、後発品群で3例(嘔吐1、薬疹2例)に認められ、発現率は各8.0、7.5%で2群間に有意差を認めなかった。 	
CLG11	セルトラリン錠100mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	<p>診療と新薬 53(4)309-315 松木 俊二 (医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター) 他</p>	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品のセルトラリン錠100mg「サワイ」(SRT100)と含量違い製剤のジェイゾロフト錠50mg(JZ50)について同じ有効成分量を服用した時の生物学的同等性をするため2剤2期のクロスオーバー試験を行った。 その結果、両製剤のAUC1とCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準である$\log(0.80)-\log(1.25)$の範囲内であった。 9例に16件の有害事象を認めた。いずれも軽度で回復が確認されており、安全性に問題はなかった。全件が治験薬と明らかに関連性があり、SRT100投与例では下痢、悪心、嘔吐、JZ50投与例では軟便、下痢、悪心、ほてりを認めた。 SRT100とJZ50は同じ有効成分量を服用した時に、治療的に同等である事を確認した。 	—
CLG12	ビタルカミドOD錠80mg「サワイ」の健康成人における生物学的同等性試験	<p>診療と新薬 53(4)299-307 竹内 譲 (一般財団法人新田塚医療福祉センター福井総合病院) 他</p>	2016.4	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品ビタルカミドOD錠80mg「サワイ」(ビタルカミド)と先発医薬品カソデックスOD錠80mg(カソデックス)の生物学的同等性試験を行った。 その結果、水なし試験において、血漿中ビタルカミド濃度より求めたAUC1及びCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がいずれも$\log(0.92)-\log(1.03)$及び$\log(0.96)-\log(1.08)$であり、上述の許容範囲内にあり、両製剤の生物学的同等性が認められた。水あり試験において、両製剤のAUC1及びCmaxの対数値の差の90%平均値の差の信頼区間は、いずれも許容範囲内であり生物学的同等性が認められた。 有害事象は、水あり試験で8例に15件(ALT上昇、総ビリルビン上昇)、水なし試験で4例に5件(食欲不振、腹部膨満感、頭痛、ALT上昇、γ-GTP上昇)認められたが、いずれも軽度で、回復または軽快が確認され、安全性に問題はなかった。 ビタルカミドはカソデックスと治療的に同等であることが確認された。 	—

CLG13	オランザピン錠 5mg「サワイ」およびオランザピン細粒1%「サワイ」の健康成人における生物学テク移動統制試験	診療と新薬 53(4)289-297 坂本 慶 (医療法人相生会九州臨床薬理クリニック) 他	2016. 4	<ul style="list-style-type: none"> ・後発医薬品オランザピン錠 5mg「サワイ」(OP 5)及びオランザピン細粒 1%「サワイ」(OP 1)の生物学的同等性を検証するため、2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 ・その結果、OP 5 は、血漿中オランザピン濃度より求めた AUC1 及び Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも上述の許容範囲内であった。OP 1 も血漿中オランザピン濃度より求めた AUC1 および Cmax の対数値の平均値の差の 90%信頼区間はいずれも $\log(0.96)-\log(1.01)$ 及び $\log(0.94)-\log(1.01)$ であり、いずれも許容範囲内にあり、生物学的同等であると判定された。被験者 20 例に 43 件の有害事象(傾眠、ALT 上昇、起立性低血圧発作、尿潜血陽性)が認められたが、いずれも軽度で回復が確認された。 ・OP 5 はジプレキサ錠 5mg と OP 1 はジプレキサ細粒 1 %とそれぞれ治療学的に同等であることが確認された。 	—
CLG14	ポリコナゾール錠 50mg「タカタ」およびポリコナゾール錠 200mg「タカタ」の生物学的同等性試験	診療と新薬 53(4)280-288 沖 守 (医療法人社団成守会成守会クリニック) 他	2016. 4	<ul style="list-style-type: none"> ・後発医薬品ポリコナゾール錠 50mg「タカタ」及びポリコナゾール錠 200mg「タカタ」の生物学的同等性を 2 剤 2 期のクロスオーバー試験により評価した。 ・その結果、ポリコナゾール錠 200mg 及び標準製剤投与後の薬物動態パラメータ(平均値±SD)は、AUC1 がそれぞれ 5.8848 ± 2.4548 及び $5.8445 \pm 2.2144 \mu\text{g hr/mL}$、Cmax がそれぞれ 1.4079 ± 0.5425 及び $1.5180 \pm 0.5712 \mu\text{g/mL}$ であった。両パラメータの対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも生物学的許容域の範囲にあった。両製剤は生物学的に同等と判断された。 ・ポリコナゾール錠の 50mg「タカタ」は、「含量違いのガイドライン」に従い、ポリコナゾール錠 200mg「タカタ」を標準製剤として評価し、生物学的同等性が証明された。 ・治験薬及び標準製剤投与の各 1 例に中等度の迷走神経反射が発現したが、当日中に消失し、治験薬との「関連なし」と判定された。 ・両剤は先発医薬品と臨床上の有効性及び安全性に差はないと考えられた。 	—
CLG15	ポリコナゾール錠 200mg「アメル」の生物学的同等性	新薬と臨床 65(5)696-706 中村 紘一 (一般	2016. 5	<ul style="list-style-type: none"> ・ポリコナゾール錠 200mg「アメル」について、ブイフェンド錠 200mg との生物学的同等性を検証するために、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ 	—

	試験	社団法人 ICR 附属 クリニカルリサー チ東京病院) 他		<p>ン」に従い、2 剤 2 期のクロスオーバー法による生物学的同等性試験を実施し、バイオアベイラビリティを比較し、生物学的同等性を検証した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • その結果、AUCt、Cmax の対数値の平均値の差は各 $\log(1.01)$、$\log(0.97)$、その 90%信頼区間は各 $\log(0.92) \leq \sigma \leq \log(1.10)$、$\log(0.797) \leq \sigma \leq \log(1.18)$ であった。AUCt に関しては生物学的同等性の基準 [$\log(0.80) - \log(1.25)$] を満たした。Cmax に関して、90%信頼区間は生物学的同等性の基準の下限値を逸脱していたが、Cmax の対数値の平均値の差は $\log(0.90) - \log(1.11)$ の範囲にあり、かつ、ガイドライン第 3 章 A. V. に従った溶出試験で溶出挙動が類似していると判定され、総被験者数 20 例(1 群 10 例)以上であったことから、ガイドラインの基準を満たしていた。 • 安全性に関しては標準製剤群で 4 例 4 件に有害事象を認め、うち白血球数増加、尿ウロビリノーゲン陽性各 1 件は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。いずれも軽度と判断され、重篤な事象ではなかった。 • ポリコナゾール錠 200mg「アメル」とブイフェンド錠 200mg は生物学的に同等であると判断した。 	
CLG16	エダラボン製剤の後発医薬品への切り替えにおける有効性、安全性の比較検討	日本病院薬剤師会 雑誌 52(5)533-537 市江 敏和(愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院薬剤部) 他	2016. 5	<ul style="list-style-type: none"> • エダラボン製剤の後発品への切り替えにおける有効性と安全性について検討した。 • その結果、有効性解析症例の背景では、血清クレアチニン値(Scr)が先発品群で有意に高かったが、クレアチンクリアランス(CCr)は有意差を認めなかった。 • 有効性に及ぼす影響(在院日数、mRS 改善度、退院時の mRS)では両群間に有意差は認めなかった。 • 安全性に及ぼす影響(WBC、Hb、PLT、AST、ALT、T-Bil、Scr)では両群間に有意差は認めなかった。 • 積極的に先発品を用いる根拠はないため消極的ではあるが、後発品であるエダラボン注「明治」への切り替えを容認できると考えた。 	—
CLG17	エスエーワン配合 OD 錠 T25 の癌患者における生物学的同等性試験	診療と新薬 53(7)574-603 鈴木 俊繁(社会福祉法人恩賜財団済生会水戸済生会)	2016. 7	<ul style="list-style-type: none"> • 後発医薬品のエスエーワン配合 OD 錠 T25 と、先発医薬品であるティーエスワン配合 OD 錠 T25 との生物学的同等性を検証するため癌症例を対象に絶食下単回投与による 2 剤 2 期のクロスオーバー試験を行った。 • その結果、いずれの有効成分も「後発医薬品の生物 	—

		総合病院消化器一般外科、乳腺外科) 他		<p>学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したためエスエーワン配合 OD 錠 T25 とティーエスワン配合 OD 錠 T25 は生物学的に同等であると判定された。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本治験では被験者 10 例に 17 件の有害事象が認められ、治療薬との関連性が否定されない有害事象は 7 件(エスエーワン配合 OD 錠 T25:LDH 上昇、下痢、ティーエスワン配合 OD 錠 T25:白血球減少、異型リンパ球、好中球減少、リンパ球増加)であった。治験責任医師が追跡不要と判断した 1 件を除き、いずれの事象も回復を確認しており、治療薬の安全性に問題はなかった。 エスエーワン配合 OD 錠 T25 は、ティーエスワン配合 OD 錠 T25 と治療学的に同等であることが示された。 	
--	--	---------------------	--	--	--

2-2-2 学会報告 (3 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
CAG1	シスプラチン後発医薬品の安全性評価－腎機能障害について－	日本臨床腫瘍学会 学術大会 妹尾 啓司 (広島市立広島市民病院 薬剤部) 他	2016. 3	<ul style="list-style-type: none"> 平成 26 年 4 月から平成 27 年 9 月にシスプラチン化学療法を受けた消化器癌患者を対象に先発品群 31 名、後発品群 25 名の 2 群に分け腎機能障害の発現状況を後方視的に調査検討した。 その結果、初回投与量及び投与前の Scr 値、年齢など両群に有意な差はなかった。Scr 値の Grade 評価は、両群に有意な差はなかった。また、Cr_{cl} 減少値及び eGFR 減少値においても両群に差はなかった。しかし、Scr 上昇値は、初回クール及び全クールを通して評価すると先発品群において有意に高かった。 	—
CAG2	ゲムシタピン塩酸塩の性状が異なる先発医薬品と後発医薬品における有害事象の比較検討	日本薬学会第 136 年会 久保 靖憲 (旭川医科大学附属病院 薬剤部) 他	2016. 3	<ul style="list-style-type: none"> 当院にて採用切り替えが行われた 2014 年 12 月 1 日前後の 4 ヶ月に、ゲムシタピン塩酸塩の先発医薬品 (ジェムザール注射用) 及び後発医薬品 (ゲムシタピン点滴静注液「サンド」) における単剤レジメン施行患者を対象として、有害事象や中止・減量イベントの発現に関して後ろ向きに調査した。 その結果、切り替えが行われた前後における有害事象の発現率には白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、好中球数のいずれにおいても有意な差は見られなかった。非血液毒性においても大きな変化は見られなかった。 	—
CAG3	シルデナフィル後発品の臨床効	第 104 回日本泌尿器学会総会	2016. 4	<ul style="list-style-type: none"> 当院外来にてシルデナフィル先発品及び後発品両剤の使用経験のある患者 20 例を対象に臨床効果、満足 	—

	果および患者満足度のアンケート調査	鈴木 一実 (二宮中央クリニック) 他		<p>度に関するアンケート調査を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・その結果、後発品希望患者 18 例において後発品の印象について、「効果発現時間は変わらない」が 16/18 例、「副作用は変わらない」が 16/18 例であった。 ・シルデナフィル後発品は先発品と比べて臨床効果や副作用は大差なく患者満足度は高いと考えられた。 	
--	-------------------	---------------------	--	---	--

3 味覚等使用感に関する文献等 (4 文献)

3-1 論文 (1 文献)

整理番号	文献タイトル	収録雑誌名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TL1	後発医薬品の品質、服用感に関する評価－酸化マグネシウム錠製剤における検討－	医学と薬学 73(5)585-593 丘 龍祥 (山形大学医学部附属病院薬剤部) 他	2016.5	<ul style="list-style-type: none"> ・酸化マグネシウム錠 5 製品を対象に物性試験 (摩損度、硬度、崩壊時間)、懸濁液における粒子形状評価、経管栄養用チューブによる通過性試験、全自動錠剤分包機を用いた欠損試験、及び服用感調査を行った。 ・その結果、ロット間の物性に相違は少なく、錠剤間では物性、粒子形状、欠損試験で相違を認めた。通過性試験では 1 社の酸化マグネシウム錠が 5Fr チューブで不通となった。服用感が良好な酸化マグネシウム錠はざらつき及び味に対する工夫がなされていた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・第 17 回検討会 (H28.9) の TA3 の内容を投稿した論文と思われる。

3-2 学会報告 (3 文献)

整理番号	発表タイトル	発表学会名・著者	年月	要 点	関連会社又は日本ジェネリック製薬協会の評価と対応
TA1	ステロイド軟膏剤の先発品と後発品とヒルドイドソフト軟膏との混合性－ステロイド軟膏剤に含有される界面活性剤の影響－	日本薬学会第 136 年会 大石真央 (神戸薬大) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド軟膏とヒルドイドソフト軟膏 (ソフト軟膏) との混合性を迅速に観察するため、自転公転方式スーパーミキサー (シンキーNR-50) を用いて 1000rpm で 30 秒間の混合操作を 2 回繰り返した後試験管に移し、遠心操作を行い、相分離の有無について観察を行った。 ・その結果、マイアロン軟膏、マイセラ軟膏、メインベート軟膏、デルムサット軟膏では、ソフト軟膏との混合質量比が 2:1 のとき相分離を生じた。 ・一方、モノステアリン酸グリセリンを含有する先発品のメサドルム軟膏、デルモベート軟膏と後発品のスチブロン軟膏、デルトピカ軟膏はソフト軟膏との混合質量比を変えても相分離を生じなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> ・配合変化に関しての学会報告であり、後発医薬品の品質を指摘した文献ではないと考える。

TA2	先発医薬品と後発医薬品における製剤比較研究 XII -ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤における最適な適正選択基準の選択-	日本薬学会第 136 年会 元日田 阿子 (明治薬大) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・ジクロフェナクナトリウム含有貼付剤の先発品 2 種と後発品 10 社について、pH の測定、伸張の測定、透湿度の測定、ボールタック試験による粘着性の測定、デジタルフォースゲージによる剥離力の測定を行った。 ・その結果、pH 測定では、皮膚に対して刺激性が少ないと考えられる pH4.5~6.5 を示した。伸張の測定では、先発品よりも有意に伸びやすいものが 6 製剤であった。透湿度の測定では、いずれの製剤も 3%以下を示した。粘着力の測定では、先発品 2 製剤のボールナンバーは 4(0.13g)であり、後発品のボールナンバーは 6~11(0.44g~2.71g)であった。剥離力の測定では、先発品 2 製剤は約 0.5N であり、後発品は 1.0 N~3.5N を示した。 ・これらの結果、先発品から後発品へ変更した際に皮膚への負担が小さくなるが、はがれ易くなる可能性があると考えられた。また、剥離力と伸長の測定の結果で正の相関が得られたことから、伸びやすい製剤ほど皮膚から剥がす際に皮膚に負担をかける可能性が考えられた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・著者に試験結果の詳細などを照会したところ、現在論文作成中であるとの回答が得られた。 ・論文公表後あらためて検討する予定。
TA3	ラタノプロスト点眼薬における製剤学的特性および使用感の比較検討	日本薬学会第 136 年会 木村 陽祐 (高崎健康福祉大学薬学部地域医療薬学研究室) 他	2016.3	<ul style="list-style-type: none"> ・先発及び後発のラタノプロスト点眼薬を用いて、総滴数、1 滴量及び使用感を比較し、検討を行った。 ・各製剤の点眼時に 1 滴を滴下するのに必要な力 (スクイズ力) については、最小の製剤と最大の製剤では約 5 倍の差が見られた。1 滴量についてはいずれの製剤も 20mg を超えていたが、製剤間で有意な差が見られた。 	<ul style="list-style-type: none"> ・スクイズ力及び1滴量を比較した学会報告であり、後発品の品質を指摘した文献ではないと考える。